

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michèle PEYRE

Née le 30 Octobre 1943, à Saint-Louis-du-Sénégal (Sénégal)

Présentée et soutenue publiquement le 21 novembre 1969

Possibilités et difficultés du diagnostic des mésothéliomes malins diffus

*

**A propos d'un cas
de mésothéliome pleural et péritonéal**

Président : M. LESOBRE, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michèle PEYRE

Née le 30 Octobre 1943, à Saint-Louis-du-Sénégal (Sénégal)

Présentée et soutenue publiquement le 21 novembre 1969

**Possibilités et difficultés du diagnostic
des mésothéliomes malins diffus**

*

**A propos d'un cas
de mésothéliome pleural et péritonéal**

Président : M. LESOBRE, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969

ÉCHARTER DE L'AMOUR DE L'ÉLITE

THÈSE

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE À L'UNIVERSITÉ DE LILLE

PAR

MARCEL RIVIER

DOCTEUR EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET DÉFENDUE EN PUBLIQUE

Possibilités et difficultés du diagnostic des mésothéliomes malins d'origine

A propos d'un cas

de mésothéliome pleural et péritonéal



LEIDEN, 1934

1934
N. 1000
2. 1000
1934

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA SŒUR

ET SA FAMILLE

A TOUS LES MIENS

ET A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LESOBRE

Professeur à Titre Personnel
de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Nous le remercions du grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant de présider
cette thèse.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expression de
notre gratitude.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR CHOUBRAC

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions vivement d'avoir bien voulu inspirer le sujet de cette thèse et de nous avoir guidé dans nos travaux.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre respectueux attachement.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENAULT

Biologiste des Hôpitaux

Maître de Conférences Agrégé de Pneumo-Phtisiologie

Croix de Guerre

*Nous le remercions de nous avoir aidé
dans nos travaux.*

*Nous lui exprimons notre reconnaissance
pour les conseils qu'il nous a prodigués.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DAUMET

Chirurgien des Hôpitaux

*Qui a bien voulu nous aider dans notre
thèse.*

Nous l'en remercions vivement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR AVRIL

*Nous lui exprimons notre gratitude pour
la bienveillance avec laquelle il nous a
fait bénéficier de ses connaissances.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ORTEGA

*Que nous remercions pour l'aide qu'il
nous a apportée dans nos travaux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GAUTHIER
Médecin du Centre Hospitalier Départemental de la Réunion

*Qui nous a guidée lors de notre stage
de médecine interne à Saint-Denis de la
Réunion.*

*Nous lui exprimons toute notre recon-
naissance.*

A TOUS NOS MAITRES
DANS LES HOPITAUX ET A LA FACULTÉ

INTRODUCTION

Les tumeurs malignes de la plèvre sont relativement rares. Bien que découvertes au XVIII^e siècle (Joseph Lieutaud, en 1967), elles ont été longtemps négligées et méconnues.

De nombreuses discussions furent engagées, d'abord sur le caractère primitif de ces tumeurs, puis sur leur histogénèse.

Après l'observation princeps de Lieutaud, Vidal et Broca, en 1852, rapportèrent eux aussi des cas de tumeur pleurale primitive.

En 1869, Lépine remarqua le premier une atteinte conjointe de la plèvre, du péritoine et du péricarde.

Puis de nombreux auteurs affirmèrent à leur tour l'authenticité de la nature primitive de ces tumeurs pleurales : Wagner en 1874, Dieulafoy en 1886, Bloch en 1905, Ewing en 1922, Klemperer et Rabin en 1931.

Cependant, d'autres auteurs s'élevèrent contre de telles affirmations : Unverrich en 1882, Robertson en 1924, Willis en 1948.

Enfin, grâce aux travaux de Stout et Murray en 1950, puis de Huguenin, Delarue en 1956, la nature primitive des tumeurs pleurales ne put être mise en doute.

Les discussions sur l'histogénèse restent encore de nos jours engagées.

En 1876, Eppinger nomma « endothéliomes » ces tumeurs pleurales primitives, reprenant le terme d'« endothélium » qu'avait créé His pour désigner les cellules de revêtement des séreuses et des cavités vasculaires.

Neelsen et Engelbach appuyèrent cette théorie, mais le premier précisant qu'il s'agissait plus spécifiquement des cellules des vaisseaux lymphatiques, le second des cellules des séreuses.

En 1893, De Renzi affirma leur origine sarcomateuse.

En 1943, Saccone et Coblenz élargirent le débat en les nommant « pleuromes », englobant ainsi des tumeurs pleurales d'origines histologiques les plus diverses.

Ce furent cependant les travaux de Maximow, en 1927, qui emportèrent le débat, en montrant qu'à partir d'une culture de cellules mésothéliales (terme qu'avait créé Adami, en 1908, mais laissé depuis dans l'oubli) peuvent proliférer des tissus de potentialité double, épithéliale et mésenchymateuse, donnant ainsi les aspects très divers à l'examen anatomo-clinique des tumeurs. Ce polymorphisme d'aspects avait ainsi induit en erreur nombre d'auteurs.

Dès lors, Ewing, puis Klemperer et Rabin, ainsi que Stout (1954), établirent le concept de « MÉSOTHÉLIOME ».

Malgré ces précisions, il est souvent difficile de reconnaître l'origine mésothéliale d'une tumeur, surtout dans les formes localisées, en raison d'aspects histologiques difficilement identifiables.

S'agit-il d'une prolifération sarcomateuse sous-épithéliale ou d'un mésothéliome authentique.

Faut-il réserver le terme de MÉSOTHÉLIOME aux tumeurs issues du revêtement mésothélial, pluri-coelomiques et diffuses qu'elles touchent une seule séreuse ou plusieurs séreuses ?

OBSERVATION

Monsieur Al..., né en 1908 en Arménie, professeur dans une école technique, est hospitalisé à l'Hôpital Laënnec, dans le Service du Docteur Choubrac, le 26 mars 1966, pour un épanchement pleural.

Antécédents :

Ce patient vit en France depuis l'âge de dix ans et voyage beaucoup à travers le monde entier.

On note, vers l'âge de dix ans, une dysenterie amibienne sévère, mais qui ne s'est plus manifestée depuis, et une sciatique gauche ayant débuté en 1962, dont les douleurs persistent et qui nécessite le port d'un corset.

Monsieur Al... fume 30 cigarettes par jour depuis l'âge de vingt ans.

Histoire de la maladie :

En octobre 1965, un examen radiologique systématique découvre un épanchement pleural gauche totalement latent sans symptômes fonctionnels ou généraux.

Le malade est alors soumis à un traitement sulfamidé de décembre à mars 1966. Malgré ces traitements, les anomalies persistent aux clichés pulmonaires répétés. C'est pourquoi on demande des examens complémentaires :

- une bronchoscopie ;
- une broncho-aspiration qui sont normales ;
- et un lavement baryté qui révèle un rétrécissement sigmoïde considéré comme spasmodique.

• Devant la persistance des images radiologiques, le malade est hospitalisé à Laënnec en mars 1966.

Dès l'admission, on note une bonne conservation de l'état général : ni amaigrissement, ni anorexie, ni fièvre, ni asthénie.

Le syndrome pleurétique gauche persiste, isolé, sans toux ni dyspnée, sans douleur, bref aucun signe broncho-pulmonaire d'accompagnement.

Il existe une aréflexie rotulienne et achilléenne gauches en rapport avec la sciatique ancienne.

Le reste de l'examen physique est strictement normal.

On demande alors, et pour la première fois :

- une ponction pleurale qui ramène :
 - un liquide citrin, riche en albumine, trouble mais stérile ;
 - contenant quelques polynucléaires, des histiocytes, des cellules mésothéliales vacuolées et quelques cellules en « châton de bague », sans aspect tumoral ;
- puis une ponction-biopsie pleurale à l'aiguille d'Abrams qui fournit les renseignements suivants : amas de cellules mésothéliales sans trace d'inflammation ni de carcinomatose ; on constate là encore beaucoup de cellules vacuolées (Professeur agrégé Renault).

Un problème étiologique difficile se trouve alors posé (la radiographie pulmonaire après ponction n'a révélé ni lésion parenchymateuse sous-jacente, ni lésion pleurale).

Après avoir éliminé une étiologie :

- pancréatique : il n'existe aucun contexte clinique et tous les dosages d'amylase sont normaux ;
- hépatique : tous les tests biologiques sont normaux ;
- cardio-vasculaire : on ne note aucun signe d'appel clinique, électrique ou biologique de cardiopathie.

On hésite entre :

1° Une étiologie tuberculeuse : le liquide de ponction est séro-fibrineux, très riche en albumine, la cuti-réaction à la tuberculine est fortement positive ; mais les recherches répétées de B.K. dans l'expectoration, dans le liquide gastrique, dans le liquide pleural sont négatives, même à la culture.

2° Et une étiologie néoplasique, en raison de la chronicité de l'épanchement ; mais l'état général reste excellent, la vitesse de sédimentation est de 6 mm en une heure et de 15 mm en deux heures.

Le malade est soumis à un traitement tuberculostatique avec corticoïdes.

L'épanchement régresse en quelques jours.

Soudain, le 30 mai 1966, apparaît un syndrome fébrile net :

- la fièvre est à 39°-40°C ;
- les signes radiologiques sont inchangés ;
- l'hémoculture est négative.

Puis, en juin 1966, deux ou trois jours plus tard, des images micro-nodulaires à prédominance droite apparaissent sur les clichés. Tous les signes régressent rapidement par adjonction de TERRAMYCINE au traitement.

L'éventualité d'une carcinose miliaire ou d'une infection virale est alors évoquée.

Fin juillet 1966, le malade quitte le service. Il est régulièrement suivi chaque mois à la consultation. On constate une augmentation progressive de l'épanchement qui fait cesser les antimitotiques et poursuivre le traitement tuberculostatique.

L'état général reste bon.

- Une *deuxième hospitalisation* pour examens complémentaires est conseillée en novembre 1966.

Elle n'apporte aucun élément particulier malgré de nouveaux examens pleuraux et des ponctions-biopsies qui montrent des petits groupements de cellules mésothéliales, tantôt isolées, tantôt groupées en placards denses.

Ces cellules sont tantôt de type strictement normal, tantôt de type hyperplasique.

Aucun diagnostic n'est possible (Professeur agrégé Renault).

Le traitement antituberculeux est poursuivi et le malade est admis en maison de repos.

- Une *troisième hospitalisation* est nécessaire le 17 octobre 1967, car la dyspnée jusqu'alors discrète s'est brusquement aggravée.

L'épanchement pleural est abondant, mais il n'existe aucun autre signe respiratoire ou cardio-vasculaire. Le malade se plaint de ballonnements post-prandiaux.

L'étiologie tuberculeuse est alors définitivement écartée. On recherche une cause hématologique devant l'existence de cellules de type plasmocytaire dans le liquide pleural, mais tous les examens faits dans ce sens sont normaux.

Le Professeur Brumpt consulté écarte également l'hypothèse d'une origine parasitaire.

Devant la conservation de l'état général du malade, on suspend tout traitement.

- Mais quinze jours après sa sortie, Monsieur Al... doit être hospitalisé pour la *quatrième fois* (en novembre 1967), car l'épanchement qui s'était tari est réapparu brutalement et la dyspnée s'est aggravée en même temps.

C'est alors que, le 1^{er} décembre, se forme une ASCITE rapidement volumineuse, dont le liquide de ponction est citrin, très riche en albumine (65 g/l) et dont l'étude cytologique montre :

— de nombreux polynucléaires, des petits lymphocytes, parfois des plasmocytes avec quelques éléments du sang ;

— sur ce fond, une très riche population de cellules mésothéliales, tantôt isolées, tantôt groupées en placards. Un bon nombre de ces cellules sont de type normal, mais également beaucoup de ces cellules ont un type jeune hyperplasique dont certaines ont paru fortement anormales et peuvent être discutées sur le plan carcinologique (Professeur agrégé Renault).

Après la ponction, on palpe une MASSE dure, mobile, au niveau de la fosse iliaque gauche et au niveau du cæcum. Ainsi est-on amené à pratiquer une laparoscopie (Docteur Terris) dont le compte rendu est le suivant : on tombe immédiatement sur des nodules péritonéaux prédominant dans l'hypocondre droit qui pendent en stalactites.

Ces nodules sont assez mollasses à la palpation. On les retrouve au niveau du ligament suspenseur et également un peu disséminés, mais uniquement sur le péritoine pariétal. On ne les retrouve pas sur le péritoine viscéral.

On fait la biopsie d'un des éléments : le fragment prélevé est densifié, très largement envahi par des cellules irrégulièrement groupées en dispositifs trabéculaires.

Ces cellules sont globoides ou vaguement polygonales, de taille moyenne, au cytoplasme éosinophile, homogène, au contour externe net ; leurs noyaux sont vésiculeux réguliers, certaines cellules sont binucléées.

Les colorations électives du mucus (mucicarmin) n'ont pas montré de mucus masqué intra-cellulaire.

En dehors des colonnes invasives profondes, les éléments tumoraux tendent à s'étaler sur la bordure qui représente la surface péritonéale de manière assez expressive.

L'association de ce comportement et les caractères cellulaires obligent à considérer en premier la notion d'un *mésothéliome péritonéal* (Professeur agrégé Renault).

IL S'AGIT DONC D'UN MÉSOTHÉLIOME PLEURO-PÉRITONÉAL ÉVOLUANT DEPUIS VINGT-SEPT MOIS.

L'interrogatoire repris dans cette optique, révèle que Monsieur Al... était, pendant son activité d'enseignant dans un lycée technique, en contact avec de l'amiante manipulée sur les lieux de son travail. Cependant, toutes les investigations recherchant une atteinte asbestosique resteront strictement négatives.

Un traitement antimitotique est institué de façon locale et générale.

L'ascite s'améliore, l'épanchement pleural reste abondant et, après ponction, on constate un épaississement de la plèvre à la radiographie.

L'état général est bon. Le malade quitte le service en février 1968.

• Suivi régulièrement en consultation externe, Monsieur Al... doit être réhospitalisé pour la *cinquième fois*, le 3 août 1968, pour une poussée d'ascite et une brusque atteinte de l'état général.

1° Les ponctions répétées, car l'ascite se reproduit constamment et gêne le malade.

2° Et le traitement antimitotique :

— Méthotrexate : 1 ampoule de 5 mg deux fois par semaine ;

— Endoxan : 200 mg I.M. tous les jours, sauf le dimanche ;

— 5-fluoro-uracile : 5 mg en perfusion tous les jours ;

— Dégranol intra-péritonéal une fois par semaine ;

sont mal supportés malgré un traitement antiasthénique et anabolisant.

Le malade décède en février 1969, lors d'une brutale hématomèse, dans un tableau de cachexie.

Vérification anatomique

1) Examen macroscopique

• *Abdomen :*

Ascite gélatiniforme visqueuse et filante très abondante.

Le grand épiploon est totalement infiltré de multiples nodules tumoraux à contenu mucoïde. L'intestin grêle présente de multiples adhérences, le mésentère est recouvert de nodules tumoraux. A l'ouverture, le grêle contient du sang noir, de même le côlon et l'estomac (ce dernier congestif).

Le foie, pesant 2 kg, ne présente pas de métastases macroscopiquement visibles, mais le ligament rond est envahi.

Les voies biliaires sont libres et perméables.

La vésicule est parsemée extérieurement de nodules tumoraux, mais sa muqueuse est normale.

La rate pèse 100 g et est nécrosée.

Les reins sont normaux, ainsi que les surrénales.

• *Petit bassin :*

La cavité pelvienne est remplie de grosses masses tumorales provenant du péritoine, comprimant les organes voisins qui sont par ailleurs normaux.

• *Thorax :*

Quelques nodules tumoraux sont retrouvés sur la plèvre gauche, pariétale et viscérale, de taille irrégulière, mais il n'existe pas d'envahissement en masse.

La plèvre droite ne présente pas de nodules tumoraux, le cœur pèse 250 ; le péricarde n'a pas d'aspect tumoral.

Le reste de l'examen macroscopique est normal.

Conclusion :

Mésothéliome malin péritonéal avec ascite gélatineuse.

Quelques nodules tumoraux sur la plèvre gauche.

Il est vraisemblable que, malgré l'évolution clinique, la tumeur péritonéale a été la première en date et a dominé l'évolution. La diffusion pleurale et médiastinale est assez modérée.

Le décès est dû à l'hématémèse par gastrite hémorragique diffuse sans ulcération, peut-être en rapport avec la corticothérapie (Professeur agrégé Renault).

2) Examen histologique

L'étude des nodules tumoraux montre une prolifération cellulaire mésothéliale régulière et une richesse en substance d'aspect mucoïde, mais cette substance ne prend cependant pas les colorants habituels du mucus.

La prolifération tumorale est limitée aux séreuses (Docteur Carnot).

LES MESOTHELIOMES

Les mésothéliomes peuvent toucher tout le système cœlomique, c'est-à-dire la plèvre, le péritoine et le péricarde. Dans tous les cas, seule la séreuse est touchée, les viscères voisins peuvent être refoulés mais ne sont pas envahis.

La plèvre est la plus fréquemment touchée et les circonstances de diagnostic sont différentes selon qu'il existe ou non un épanchement.

I. — Anatomie pathologique

Avant l'étude anatomo-pathologique du mésothéliome, un bref rappel de l'histologie de la plèvre s'impose.

La plèvre est formée de cinq couches distinctes, qui sont de dehors en dedans :

- le mésothélium formé d'une couche monocellulaire dont les cellules ont un cytoplasme finement vacuolé ;
- une couche conjonctive sous-mésothéliale, avasculaire ;
- un plan fibro-élastique superficiel ;
- une couche sous-pleurale avec un tissu conjonctif très vascularisé ;
- et un plan fibro-élastique profond.

1) Histogénèse

Grâce aux travaux de Maximow en 1927, de Stout et Murray en 1942, et de Binet et Verne, la double potentialité du mésothélium put être mise en évidence quand celui-ci était soumis à une agression.

En effet, par culture des tissus, on put observer une différenciation ÉPITHÉLIALE, rarement complète, et une différenciation CONJONCTIVE à cellules macrophagiques histiocytaires ou fibroblastiques, à partir des cellules mésothéliales.

2) Anatomo-pathologie du mésothéliome

a) MACROSCOPIE

Son étude se fait soit à la PLEUROSCOPIE introduite en France par Fourestier, Delarue et Depierre, soit au cours d'une thoracotomie ou de l'autopsie.

L'exploration pleuroscopique se fait après évacuation de l'épanchement et insufflation d'air, mais lorsqu'il s'agit d'une forme non exsudative de mésothéliome, seule une thoracotomie exploratrice peut en montrer l'aspect.

Les prélèvements mettent en évidence un épaississement diffus avec des bourgeons parsemés sur les séreuses dans les formes poly-végétantes, des placards indurés dans les formes filtrantes.

Parfois la muqueuse ne montre qu'un aspect congestif sur lequel on ne porte aucun diagnostic précis. L'atteinte se fait aussi bien sur le feuillet viscéral que sur le feuillet pariétal. Parfois, les lésions s'étendent à la plèvre médiastinale et le poumon adjacent est refoulé.

b) MICROSCOPIE

• *Cytodiagnostic du liquide :*

Depuis longtemps, la cytologie des cellules mésothéliales est faite sur le liquide de ponction.

Elle s'est améliorée grâce aux colorations de plus en plus spécifiques (Castelain et coll. [7]). Malgré ces progrès, le cytodagnostic reste un examen d'appoint, important certes, mais assez infidèle.

En effet, le plus souvent, le diagnostic porté est celui de « suspicion de malignité », rarement celui de l'étiologie précise (Pariente, in *Thèse* [36]). Cependant ce mode d'investigation, complété par l'étude du contexte clinique (tous les auteurs insistent sur la nécessité d'une étroite collaboration entre cliniciens et anatomo-pathologistes), permet une bonne orientation du diagnostic dans 50 % des cas environ de pleurésies tumorales. Cette difficulté du cyto-diagnostic est due au fait que, toute cellule, tout tissu, a tendance à se différencier lorsqu'il se trouve en milieu liquide (un épanchement par exemple). Il subit des modifications aspécifiques et les critères les mieux établis ne sauraient être ni absolus ni rigides et exigent une extrême prudence d'interprétation.

« Les épanchements pleuraux, comme d'une façon générale les épanchements cœlomiques, représentent à la fois un milieu d'élaboration cellulaire et de destruction cellulaire (CYTOFORMATION et CYTOLYSE parallèles). Au contact de l'épanchement et desquamant dans celui-ci, on trouve en particulier des éléments mésothéliaux possédant un métabolisme actif, un potentiel élevé de multiplications cellulaires, d'où l'existence d'un rapport nucléocytoplasmique parfois élevé, d'anomalies nucléaires associées et de figures de mitoses qui peuvent en imposer pour un processus tumoral. La plasticité des éléments mésothéliaux, leur polymorphisme ajoutent encore aux sources d'erreurs. » (Chrétien et Pariente [11].)

Il faut savoir également que les cellules mésothéliales peuvent subir des métaplasies :

« Tout processus inflammatoire ou irritatif provoque la mobilisation et l'hyperplasie des cellules mésothéliales. » (Mouriquand et coll. [33].)

Et qu'elles peuvent subir des réactions phagocytaires histiocytaires qui ont un aspect fort proche de la malignité. De même, près du vieillissement, elles se vacuolisent et le noyau est repoussé à la périphérie.

Actuellement, de nombreuses recherches sont entreprises pour essayer d'établir des critères moins sujets à caution. La MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE, en particulier, étudie un système sécrétoire que possèderaient les cellules mésothéliales malignes, à pouvoir hypoglycémiant (Echevarria et Arean [18]).

• *Etude la biopsie pleurale :*

Grâce à la ponction-biopsie pleurale introduite en France par De Francis, Klosk et Albano, en 1955, et qui doit être pratiquée après le cytodagnostic de façon systématique, le diagnostic des mésothéliomes a fait un nouveau pas en avant. En France, la ponction-biopsie pleurale se fait de façon la plus courante soit avec l'aiguille d'Abrams, soit avec l'aiguille de Castelain. Elle peut se faire également sous contrôle pleuroscopique.

Elle permet un diagnostic de malignité dans 60 % des cas environ. Pour affirmer le mésothéliome, il faut que l'étude histologique révèle trois différenciations fondamentales intriquées :

- une différenciation *adénoïde* à cellules microvacuolaires et noyau périphérique sans fibre de soutien ;
- une différenciation *endo-épithéliale* avec des fibres de réticuline se disposant en cercles ou en travées parallèles, donnant ainsi un aspect papillaire ou un aspect glandulaire ;
- une différenciation *conjonctive* avec prolifération réticulaire ou histiocytaire, et avec une vascularisation riche et des cellules fusiformes.

Seule, cette association dans un même tissu tumoral permet de porter un diagnostic sûr. Lorsque le mésothéliome est péritonéal, l'aspect est plus volontiers endo-épithélial papillaire.

Grâce à cette série d'examen complémentaires : cytodagnostic, pleuroscopie, ponction-biopsie pleurale, le diagnostic des pleurésies malignes a nettement progressé, mais à l'heure actuelle, il reste de nombreux cas où le diagnostic de mésothéliome ne peut se faire qu'à l'autopsie.

D'ailleurs, devant toute suspicion de mésothéliome ou même devant un diagnostic certain, il est nécessaire de faire une autopsie complète, car les aspects histologiques de cette tumeur sont très proches de ceux des épithéliomas — en particulier pancréas, ovaire (le cancer primitif pouvant rester totalement muet) — et il est nécessaire de vérifier l'état des trois séreuses cœlomiques, car dans un mésothéliome diffus, elles peuvent toutes trois être atteintes malgré des manifestations cliniques localisées à une seule séreuse.

II. — Etiologie

Comme pour tous les cancers, l'étiologie du mésothéliome n'est pas connue.

On se borne à des confrontations statistiques et l'on essaie d'en tirer des conclusions.

Cette affection touche plus souvent l'homme que la femme. L'âge moyen en est de 55-60 ans, bien que les âges extrêmes de la vie puissent être touchés, aussi bien l'enfant que le vieillard.

Il faut insister sur la fréquence des antécédents pleuro-pulmonaires chez ces malades (la moitié des cas pour Brouet et coll. [10]), qu'il s'agisse d'affections pleuro-pulmonaires, de pachypleurites, d'hydropneumothorax, de traumatismes thoraciques, de pleurésies séro-fibrineuses, de tuberculoses anciennes, de suites de la collapsothérapie.

De plus, Brouet et ses collaborateurs [10] ont remarqué que « dans les séquelles de tuberculose, les mésothéliomes coexistent pratiquement toujours avec des calcifications ».

Aucun fait expérimental n'est venu expliquer le mécanisme de cette carcinogénèse ; seule est ainsi mise en relief la théorie de l'irritation chronique, que l'on retrouve pour chaque forme de néoplasie.

Les problèmes posés par l'asbestose sont très importants. Ce sont les observations confrontées qui ont fait remarquer récemment (Wagner, en 1956) les relations entre les deux affections.

L'extraction de l'amiante existe en Afrique du Sud, au Canada, aux U.S.A., en Grande-Bretagne et c'est dans ces pays que les premières observations furent faites de l'association asbestose-mésothéliome.

En France, existent des usines de transformation de l'amiante, utilisée pour les textiles, le ciment, les constructions navales, les embryages, les freins d'automobiles, les tuyauteries, les garnitures de tous les systèmes de freinage, l'isolation contre le feu, etc. (AVRIL [2]).

TURIF, le premier, rapporta un cas de mésothéliome chez un asbestosique en France.

On peut s'inquiéter de l'expansion que prend l'utilisation de l'amiante qui contribue à la pollution de l'air des villes. Selon Huguenin-Dumittan [25] :

« 15 à 30 % des citadins ont dans leur expectoration des corps asbestosiques. »

L'amiante n'est d'ailleurs pas incriminée uniquement dans la genèse des mésothéliomes, mais dans celle de beaucoup d'autres cancers, digestifs notamment et broncho-pulmonaires. En outre, l'empoussiérage peut être minime (de nombreux cas l'ont prouvé) et peut être responsable trente ans plus tard d'un mésothéliome. Il ne serait pas nécessaire que la fibrose soit importante pour que le cancer se développe.

On ne connaît pas le mécanisme d'action des fibres d'amiante sur les tissus. Beaucoup d'auteurs rejettent cette relation asbestose-mésothéliome : les uns affirment la responsabilité dans la carcinogénèse des impuretés associées à l'amiante (fer et nickel par exemple), les autres nient que l'on rencontre davantage de mésothéliome chez les asbestosiques, comme l'ont publié récemment Avril et Champeix [3] lors de leurs grandes enquêtes dans les cités industrielles d'amiante : Normandie, région parisienne, Clermont-Ferrand.

Quoi qu'il en soit, asbestose et mésothéliome sont tous deux difficiles à diagnostiquer, ce qui rend complexe la tâche des statisticiens, car le délai entre le début de l'empoussiérage et la première manifestation du mésothéliome peut être de vingt à trente ans et l'empoussiérage est parfois latent, le malade ignore tout lui-même du contact qu'il a pu avoir avec l'amiante.

Les recherches se poursuivent et aucune conclusion formelle ne peut être donnée actuellement.

Car l'amiante n'est pas radioactive et l'effet cancérigène par la radioactivité a donc été rejeté ; les recherches faites sur le 3-4 benzopyrène contenu dans la molécule des hydrocarbures qui composent la crocidolite (variété d'amiante la plus dangereuse semblerait-il) n'ont pas abouti :

« La présence de fibrilles d'amiante dans le cytoplasme des cellules mésothéliales pourrait déclencher des perturbations dont

certaines sont le point de départ dans le lysosome et qui aboutiraient à la transformation maligne de certains clones cellulaires. » (Basset [4].)

Quoi qu'il en soit, les médecins du travail ne déplorent pas de fréquence particulière de cancers lorsque la prévention dans les usines est bien conduite et que l'empoussiérage sur les lieux de travail est maîtrisé.

III. — Etude clinique des mésothéliomes

1) Forme pleurale exsudative

La forme pleurale exsudative débute par un épanchement pleural isolé, sans signe d'accompagnement fonctionnel ou physique, sauf parfois une petite douleur thoracique vague mais tenace.

C'est pourquoi cet épanchement le plus souvent est découvert lors d'examens systématiques de radiodépistages.

L'épanchement peut être abondant sans altérer l'état général ou la fonction respiratoire ou cardiaque.

Si l'épanchement est reconnu, une étiologie tuberculeuse est habituellement envisagée et un traitement tuberculostatique est commencé. Ce n'est que devant l'inefficacité du traitement que le diagnostic est réfuté. Le syndrome pleural reste évident. On constate une immobilité thoracique du côté atteint, une légère dyspnée et parfois une douleur non localisée, aberrante. Il n'existe aucun signe d'irritation pulmonaire ni bronchique.

L'état général est longtemps bien conservé, malgré un léger fébricule et une asthénie passagère. L'amaigrissement ne survient que tardivement.

La vitesse de sédimentation est peu perturbée.

L'hémogramme montre une lignée érythrocytaire normale, mais une leucocytose modérée s'observe dans plus de 60 % des cas.

La glycémie et l'ionogramme sanguins sont inchangés.

L'électrophorèse des protides sanguins est presque toujours perturbée dans le sens d'une hyper-alpha-2-globulinémie uniquement, comme dans tout syndrome inflammatoire.

On complètera l'examen clinique par la recherche de signes d'atteintes d'autres séreuses : empâtement péritonéal, microvoltage à l'E.C.G.

La ponction pleurale est indispensable. Elle ramène un liquide le plus souvent citrin, rarement d'emblée hémorragique, séro-fibreux, très riche en albumine, riche en acide hyaluronique (travaux de Mayer et Chaffee, Blix). Ce liquide contient de nombreuses cellules mésothéliales qui, colorées par la méthode de May-Grunwald-Giemsa ou de Papanicolaou, montrent un cytoplasme basophile, ayant un gros noyau périphérique. Ces cellules peuvent prendre un aspect monocytoïde (en raison de leur activité phagocytaire) ou un aspect vacuolé réalisant « la cellule en châton de bague ». On note quelques mitoses à l'état normal.

Le liquide contient également des lymphocytes et des polynucléaires, et cette diversité d'aspects explique la difficulté du diagnostic de malignité, que l'on essaiera cependant d'établir en recherchant tous les signes de monstruosité cellulaires.

Après évacuation de l'épanchement et insufflation d'air pour réaliser une pneumoséreuse, les radiographies de face et de profil des poumons peuvent montrer (Delobel, in *Thèse* [14]) :

- un aspect festonné, polycyclique de la plèvre ;
- des opacités denses polykystiques ;
- un épaississement pleural diffus ou localisé.

Les tomographies mettent en évidence de nombreuses végétations qui bombent dans la cavité pleurale.

Il existe parfois une atteinte controlatérale qui se traduit par une diminution du jeu diaphragmatique, ou une ligne bordante axillaire, plus rarement une érosion costale. Le parenchyme est intact.

De telles constatations font demander le seul examen qui pourra apporter une certitude, en confrontation avec tous les autres examens : une PONCTION-BIOPSIE pleurale sous contrôle visuel si possible.

Cette ponction-biopsie est faite à l'aiguille d'Abrams ou celle de Castelain, et ramène des fragments de bourgeons friables et saignant facilement.

L'histologie révèle les trois aspects fondamentaux : endo-épithéliaux, conjonctifs et adénoïdes caractéristiques.

L'évolution de la maladie est gravissime et ne semble guère être sensible aux traitements actuels.

Elle dure en moyenne de un à trois ans et l'issue fatale survient dans un tableau de cachexie extrême, d'algies thoraciques atroces, d'une dyspnée toujours progressive et parfois de compressions médiastinales.

2) La forme péritonéale exsudative

Cette forme peut être isolée ou associée à une atteinte pleurale ou péricardique. Pour Sors, il doit même y avoir atteinte de deux séreuses pour que l'on puisse parler de mésothéliome. Il faut noter que le syndrome pleural se manifeste de façon plus brutale et plus précoce, plus bruyante que le syndrome péritonéal ou péricardique.

Les signes péritonéaux sont discrets :

- troubles du transit à type de constipation alternant avec de la diarrhée ;
- douleurs abdominales réalisant soit un syndrome colitique, soit des douleurs aberrantes de topographie très variable, diffuses, tenaces, et qui, lorsqu'elles sont isolées, peuvent faire croire à une manifestation névropathique chez un malade fatigué ;
- apparition d'une ascite exsudative qui, ponctionnée, fera découvrir à la palpation abdominale des masses tumorales ou même un empâtement pré-colique, qui feront demander une laparoscopie et un prélèvement biopsique des lésions péritonéales. Ces lésions ont exactement les mêmes caractéristiques anatomo-pathologiques des lésions pleurales (différenciation adénoïde, endo-épithéliale et conjonctive) ;
- vomissements et accidents occlusifs viendront hâter la cachexie.

3) La forme péricardique

L'atteinte péricardique est plus rare. Elle se traduit par un microvoltage à l'électrocardiogramme et par un épanchement péricardique sans manifestations fonctionnelles.

Là encore, mêmes caractères anatomo-pathologiques, mêmes caractères des épanchements : le volume peut devenir impressionnant, les récidives sont constantes, on ne note aucune réaction aux divers traitements.

Le liquide est toujours très riche en albumine, riche en acide hyaluronique, citrin, séro-fibrineux, parfois hémorragique.

On insiste également ici sur le contraste entre la richesse fonctionnelle et la pauvreté des manifestations physiques, la difficulté du diagnostic qui est fait tardivement.

L'évolution finale conduit à une cachexie irrémédiable.

4) Les formes non exsudatives

Les formes exsudatives sont méconnues pendant longtemps, car la pleuroscopie et l'examen cytologique sont impossibles.

La ponction-biopsie de la plèvre se fait au cours de la thoracotomie exploratrice car les deux feuillets pariétal et viscéral sont accolés et difficilement clivables.

Les signes radiologiques pleuro-pulmonaires évoquent pendant longtemps une pachypleurite et deviennent évocateurs à la phase terminale. Quelle que soit la séreuse en cause, ces formes non exsudatives sont plus douloureuses que les formes exsudatives.

5) Formes à point de départ localisé

Dans la formation d'un mésothéliome :

- l'atteinte peut être d'emblée diffuse et toucher les trois séreuses à la fois ;
- l'atteinte peut se faire aussi sur une seule séreuse, puis s'étendre aux autres séreuses ;
- elle peut également se faire en un point précis d'une séreuse, puis s'étendre à toute cette séreuse ; dans ce chapitre, deux formes sont à individualiser :
 - le point de départ est basal et réalise le syndrome de Tobias-Escudero. Il associe une atteinte diaphragmatique à une atteinte osseuse telle que déformations du rachis, du sternum, marques costales, etc. ;

- le point de départ est apical et réalise le syndrome de Pancoast-Tobias. Il associe le syndrome de Claude Bernard-Horner à des névralgies cervico-brachiales tenaces.

Ces formes à point de départ localisé donnent parfois à la radiographie, après ponction évacuatrice non complète, une image en « coucher de soleil sur la mer » (Scherpereel [40]). Elles sont les seules pour lesquelles on peut envisager une pleurectomi. L'évolution est ainsi allongée et la qualité de la survie meilleure.

6) Autres formes cliniques

Il existe encore des formes :

- à épanchement isolé prolongé, de diagnostic impossible ;
- à début aigu, pseudo-infectieux ;
- avec métastases.

Nombreux sont les auteurs qui n'ont pas reconnu le caractère métastatique du mésothéliome, mais au cours de ces dernières années, peut-être à cause d'une légère amélioration du traitement ou à cause de la précocité relative du diagnostic autorisant une survie plus longue, des métastases ont été observées lors de vérifications anatomiques ; ces métastases ont été rencontrées essentiellement sur le foie, mais aussi sur le pancréas, le rectum et les os plats (Seeman, Hourihane, Hardy, Delobel).

DISCUSSION DES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

Pour le diagnostic du mésothéliome malin diffus, il faut synthétiser tout un ensemble de critères cliniques et histologiques qui sont indispensables pour établir le diagnostic et qui, de façon disparate et pris un par un, ne seraient que des symptômes banaux, imprécis et non spécifiques.

Les éléments cliniques restent vagues pendant longtemps. Nous l'avons dit souvent, c'est la radiographie de dépistage systématique qui découvre l'épanchement pleural. Lorsque l'épanchement est découvert, le diagnostic étiologique erre longtemps. La conservation de l'état général surtout est trompeuse.

Les éléments radiologiques peuvent être très évocateurs (schémas de Scherpereel [41]), mais ils sont pratiquement toujours tardifs. Au début, rien ne différencie cet épanchement d'une pleurésie séro-fibrineuse d'autre origine. Les formes avec épanchement sont sans doute les plus fréquentes, et ce sont les seules où l'on peut espérer un diagnostic précoce, car elles permettent un examen cytologique et histologique faciles. Il ne faut pas hésiter à demander des toмоgraphies, nécessaires dès que le diagnostic reste hésitant.

Les éléments histologiques, grâce à la ponction-biopsie de la plèvre, ont permis certes un bond en avant dans le diagnostic du mésothéliome, mais les techniques d'Abrams ou de Castelain sont des méthodes pratiquées à l'aveugle. Il est des cas, non rares, où les bourgeons tumoraux sont très localisés, mal répartis sur la plèvre et la ponction-biopsie se fait sur tissu sain.

L'intérêt de la pleuroscopie est alors indiscutable, car elle dirige la biopsie. Cet examen exige une asepsie rigoureuse en milieu chirurgical et reste l'apanage de quelques spécialistes.

Lors de la lecture des fragments biopsiés, il faut retrouver les trois éléments histologiques (adénoïdes, conjonctifs, endo-épithélial) pour affirmer le mésothéliome. Cette association est souvent difficile à mettre en évidence, sauf en phase terminale où tout peut devenir évident. De plus, est-il possible de distinguer avec une certitude raisonnable, sur des prélèvements biopsiques ou sur des frottis, un mésothéliome d'une carcinomatose pleurale métastatique ?

Les éléments biochimiques restent aspécifiques. Les caractéristiques du liquide d'épanchement : richesse en albumine, épanchement séro-hémorragique de grande viscosité, sont inconstants. La richesse en acide hyaluronique n'est retrouvée que dans un cas sur 10 ou 20 environ, même si le liquide est presque toujours fortement visqueux. De nombreux auteurs avaient espéré en faire un argument spécifique, mais il ne peut en être question en raison de cette inconstance.

Les examens sanguins ne peuvent en aucun cas orienter le diagnostic, ne serait-ce que vers une étiologie tumorale, car la vitesse de sédimentation est longtemps subnormale, la numération et la formule sanguines sont peu perturbées (si elles le sont, ce n'est jamais que dans le sens d'un syndrome inflammatoire), et les autres examens restent strictement normaux.

CONCLUSIONS

A propos d'une observation clinique privilégiée de mésothéliome associant un syndrome péritonéal et un syndrome pleural, nous avons pu constater combien les principaux éléments du diagnostic de MÉSOTHÉLIOME peuvent être vagues et encore imprécis.

En effet, malgré une connaissance accrue de ces tumeurs pleurales primitives, grâce à l'amélioration des moyens d'investigation et grâce à un accroissement net de la fréquence de la maladie, il persiste une réelle difficulté de diagnostic. Cette difficulté, sur laquelle les auteurs insistent, a été rencontrée tout au long de l'histoire de Monsieur Al...

La discrétion des symptômes généraux et la latence du syndrome péritonéal se sont longtemps maintenues. Il faut noter, chez Monsieur Al..., le contraste entre l'étendue des lésions anatomo-pathologiques et la modestie des manifestations cliniques. Le syndrome pleural est net et précoce, alors que les lésions de la plèvre sont très localisées et unilatérales, tandis que le syndrome péritonéal reste méconnu, alors que les lésions en sont diffuses et massives, proliférantes.

Remarquons également que toutes les difficultés du cytodiagnostics et de l'histodiagnostic du mésothéliome sont retrouvées dans le cas de Monsieur Al... Malgré la répétition des examens, aucune conclusion ne fut possible. Le cytodiagnostics ne vit que « beaucoup de cellules mésothéliales dont la plupart étaient vacuolées ». La ponction-biopsie pleurale remarque de la même façon « le grand nombre de ces cellules mésothéliales, disposées de façon

assez disparate mais sans aucun caractère monstrueux ». Notons que, chez ce malade qui fut exposé — modérément il est vrai — aux poussières d'amiante, il ne fut retrouvé aucune lésion asbestosique.

L'évolution de la maladie se fait par poussées, inexorablement vers la mort. Dans le cas que nous rapportons, Monsieur Al... a été hospitalisé cinq fois, avec une reprise entre temps d'une activité quasi normale (sauf lors des deux dernières hospitalisations) et un état général, physique et fonctionnel excellent.

Malgré la rétrocession des signes, les lésions s'aggravaient peu à peu et devaient conduire — tout d'un coup et rapidement — à l'issue fatale.

Malgré tous les obstacles et les multiples imprécisions qui règnent dans le diagnostic du mésothéliome, les progrès récents constatés amèneront — nous l'espérons — une rapide amélioration dans une thérapeutique qui s'avère encore actuellement décevante.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
LESOBRE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

(effectivement lue par l'auteur)

1. ANTONINI (M.). — Asbestose et mésothéliome. (*Thèse*, Paris, 1966, n° 136.)
2. AVRIL (J.). — Asbestose. (*Rev. Prat.*, octobre 1967, **17**, 26, 3627.)
3. AVRIL (J.), CHAMPEIX (J.). — Results of asbestos exposure in France. (*Congrès Johannesburg*, mai 1969, sous presse.)
4. BASSET (F.). — Corps asbestosiques dans la plèvre de malades décédés de mésothéliomes pleuraux diffus. (*Poumon et Cœur*, 1968, **24**, 5, 537-543.)
5. BFIOCARD (G.), CHOFFEL (J.). — Diagnostic étiologique des pleurésies séro-fibrineuses. (*Rev. Prat.*, janvier 1959, **9**, 2, 127-132.)
6. CANTERO (J.L.). — Mésothéliome pleural. (*Arch. Fac. Méd. Madrid*, mai 1968, **13**, 5, 481-502.)
7. CASTELAIN (G.), PRETET (S.), KREIS (B.). — Cytodiagnostic des mésothéliomes pleuraux. (*Presse Méd.*, 1^{er} février 1969, **77**, 6, 197-199.)
8. CHOFFEL (J.), CHRÉTIEN (J.). — Ponction-biopsie à l'aiguille dans le diagnostic étiologique des épanchements pleuraux. (*Rev. Prat.*, juin 1962, **12**, 6, 1787-1790.)
9. CHRÉTIEN (J.), ANDRÉ-BOUGARAN. — Ponction-biopsie de la plèvre pariétale à l'aiguille dans le diagnostic étiologique des épanchements pleuraux. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1967, **12**, 1143.)
10. CHRÉTIEN (J.), DELOBEL (J.), BROUET (G.). — Données étiologiques concernant 15 observations des mésothéliomes malins de la plèvre. (*Poumon et Cœur*, 1968, **24**, 5, 549-557.)

11. CHRÉTIEN (J.), PARIENTE (G.). — Etude cytologique des épanchements pleuraux. (*Rev. Prat.*, juin 1962, **12**, 16, 1775-1778.)
12. DELAGE (J.), MERCIER (R.), MOLINA (Cl.), CHEMINAT (J.C.), FONCK-CUSSAC (Y.), LEFEBVRE (G.). — Tumeurs pleurales primitives. (*Poumon et Cœur*, 1968, **24**, 5, 505.)
13. DELARUE, ORCEL. — Valeur de la méthode cytologique. (*Sem. Hôp. Arch. Anat. Path.*, juin 1952, **28**, 48.)
14. DELOBEL (J.). — Mésothéliomes malins de la plèvre. (*Thèse*, Paris, 1968, n° 295.)
15. DESBORDES (M.), TAYOT (J.), VERET-ERNOULD, DUHAMEL, BARTOLETTI, DAUTY, DOUSSET (G.). — Cancer primitif de la plèvre chez les asbestosiques : à propos d'une nouvelle observation. (*J. Franç. Méd. Chir. Thor.*, 1967, **21**, 107-122.)
16. DESBORDES (J.), TAYOT (J.), DOUSSET (G.). — Réflexions sur l'effet carcinogène de l'amiant. (*Poumon et Cœur*, 1968, **24**, 5, 607.)
17. DESSEAUME (J.). — Contribution à l'étude clinique et au diagnostic des mésothéliomes diffus de la plèvre. (*Thèse*, Paris, 1963, n° 343.)
18. ECHEVARRIA (R.A.), AREAN (V.M.). — Ultra structural evidence of secretory differentiation in a malignant pleural mesothelioma. (*Cancer*, août 1968, **22**, 2, 323-332.)
19. FAZIO (M.), GARBAGNI (R.). — Diagnostic histologique des pleurésies par ponction-biopsie. (*Presse Méd.*, octobre 1956, **76**, 1734.)
20. GALY (P.), BRUNE, LOIRE (R.). — Ponction-biopsie pleurale à l'aiguille d'Abrams. (*Lyon Méd.*, 1967, **227**, 10, 737.)
21. GERNEZ-RIEUX (Ch.), VOISIN (B.), MACQUET (P.), LEDUC, WALLAERT, SCHERPEREEL. — Mésothéliomes pleuraux diffus. Expérience clinique de douze années. (*Lille Méd.*, 1967, **12**, 4, 453-459.)
22. GLUKMAN, HURWITZ. — Problèmes qui se posent dans le diagnostic du mésothéliome primaire diffus et dans ses relations avec l'amiant. (*Congrès Johannesburg*, mai 1969, sous presse.)
23. HAVEZ (R.), TACQUET (A.), BISERTE (G.), FOISSAC-GEGOUX (P.), DEGAND (P.M.), LELIÈVRE (G.), GOSSELIN (G.), DUTHOIT (F.). — Diagnostic biochimique du mésothéliome pleural. (*Lille Méd.*, 1967, **12**, 4, 460-466.)

24. HERTZOG (P.), TOTY (L.). — Pronostic du traitement chirurgical des tumeurs malignes de la plèvre. (*Poumon et Cœur*, 1968, **24**, 5, 529.)
25. HUGUENIN, DU MITTAN (S.A.). — Mésothéliomes pleuraux. (*Schweiz. Med. Woch.*, février 1968, **98**, 7, 215-227.)
26. KOURILSKY (R.), KALMANSON (D.), VERLEY (J.M.), PIÉRON (R.). — Les mésothéliomes pleuraux : à propos de 10 cas. (*Cœur et Méd. Int.*, janvier 1966, **5**, 1, 51-61.)
27. LESOBRE (R.), HADENGUE (A.), AVRIL (J.), LEGRAND (M.). — Calcifications pleurales au cours de l'asbestose. (*Arch. Mal. Prof.*, octobre-novembre 1967, **28**, 10-11, 749.)
28. MAC DONALD (A.D.), HARPER, ELATTAR, MAC DONALD (J.C.). — Epidémiologie des tumeurs mésothéliales primaires malignes au Canada. (*Congrès Johannesburg*, mai 1969, sous presse.)
29. MERLIER (M.), LE BRIGAND (H.), WAPLER (C.). — Chirurgie des tumeurs pleurales primitives. (*Poumon et Cœur*, 1968, **24**, 5, 521.)
30. MIGUÈRES (J.), JOVER (A.), VERT (E.). — Fluorescence des tétracyclines. Valeur comparée du test clinique et d'une technique personnelle pour le diagnostic de malignité des épanchements pleuraux. (*J. Franç. Méd. Chir. Thor.*, mai-juin 1967, **21**, 4, 409-419.)
31. MOLINA (Cl.), DELAGE (J.), MERCIER (R.). — Tumeurs pleurales primitives. (*Poumon et Cœur*, 1968, **24**, 5, 487.)
32. MORTIMER (R.H.), CAMPBELL (C.B.). — Asbestos exposure and pleural mesothelioma. (*Med. J. Austr.*, octobre 1958, **55-2**, 17, 720-722.)
33. MOURIQUAND (C.), KALB (J.C.), PISON (Ch.), QUÉNEAU-THONNIER. — Valeur des examens cytologiques dans le diagnostic des pleurésies malignes. (*Poumon et Cœur*, 1969, **25**, 2.)
34. MPIA. — Contribution à l'étude des mésothéliomes péritonéaux diffus malins. (*Thèse*, Lyon, 1965, n° 691.)
35. NEWHOUSE (M.L.), THOMPSON (H.). — Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestose in the London area. (*British J. Industr. Med.*, octobre 1965, **22**, 4, 261-269.)
36. PARIENTE (G.). — Diagnostic des pleurésies tumorales (primitives essentiellement). (*Thèse*, Paris, 1962, n° 26.)

37. PLANTEYDT (H.T.). — Mésothéliome et corps asbestosiques dans l'expectoration des travailleurs d'un chantier naval. (*Poumon et Cœur*, 1968, **24**, 5.)
38. RATZER (E.R.), POOL (J.L.), MELAMED (M.R.). — Pleural mesotheliomas : clinical experiences with thirty seven patients. (*Am. J. Roentgenology*, avril 1967, **99**, 4, 863-880.)
39. RIDDEL (R.J.). — Three cases of mesotheliomes. (*Med. J. Austr.*, septembre 1966, **53**, 12, 554-559.)
40. SCANNEL (J.G.), CASTELMAN (B.). — A propos d'un cas de mésothéliome. (*New England J. Med.*, janvier 1968, **278**, 2, 98-106.)
41. SCHERPEREEL (P.). — Mésothéliomes pleuraux diffus : problèmes diagnostiques. (*Maroc Médical*, novembre 1967, **47**, 507, 700-707.)
42. SELIKOFF (I.J.), HAMMOND (E.C.), CHURG (J.). — Mortality experiences of asbestos insulation workers. (*Congrès Johannesburg*, mai 1969, sous presse.)
43. SORS (Ch.). — Tumeurs malignes de la plèvre : étude anatomo-clinique. (*Poumon et Cœur*, 1968, **24**, 5, 493.)
- 43 bis. SORS (Ch.). — Tumeurs malignes de plèvre. (*E.M.C.*, « Poumon et Plèvre », 046 G.10.)
44. TAYOT (J.), DESBORDES (J.), ERNOULT (J.L.), POTOINE (B.). — Mésothéliome pleural et asbestose. (*J. Franç. Méd. Chir. Thor.*, novembre-décembre 1966, **20**, 757-773.)
45. SEMAAN MASSOUD. — A propos d'un cas de mésothéliome diffus de la plèvre. (*Thèse*, Bordeaux, 1967, n° 141.)
46. TOURAINE (R.). — La pleuroscopie dans le diagnostic des épanchements pleuraux. (*Rev. Prat.*, juin 1962, **12**, 16, 1805.)
47. TRAISSAC (F.J.) et coll. — Sur un cas de mésothéliome pleuro-péritonéal. (*Arch. Fr. Mal. App. Dig.*, septembre 1967, **56**, 9, 886.)
48. TURIAT (J.), BASSET (F.), BATTESTI (J.P.), CALVET (J.M.). — Rôle de l'asbestose dans la provocation des tumeurs malignes diffuses de la plèvre, le mésothéliome pleural. (*Presse Méd.*, septembre 1965, **73**, 39, 2199-2204.)
49. TURIAT (J.), CHABOT (J.), BASSET (F.). — Cancer bronchique et mésothéliome pleural asbestosique. Deux nouvelles observations. (*Poumon et Cœur*, 1968, **24**, 5, 559.)

50. TURIAF (J.). — Asbestose et mésothéliome. (*Bull. Acad. Méd.*, 1965, **149**, 67-72.)
51. WALTHER. — Exposition à l'amiante en Afrique du Sud. (*Congrès Johannesburg*, mai 1969, sous presse.)
52. WEBSTER (I.). — Exposition à l'amiante en Afrique du Sud. (*Congrès Johannesburg*, mai 1969, sous presse.)
53. DELIGNE (J.P.). — Exposition aux poussières d'amiante et carcinogénèse. (*Thèse*, Paris, 1968.)

